

(18)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2001131130 A**

(43) Date of publication of application: **15.05.01**

(51) Int. Cl.

C07C231/24
C07C235/50
C07C237/34
C07C269/08
C07C271/22
C07D213/30
// C07B 63/00

(21) Application number: **11317580**

(22) Date of filing: **09.11.99**

(71) Applicant: **MITSUI CHEMICALS INC**

(72) Inventor: **ISHIBASHI DAIKI**
ANDO TOMOYUKI
TSUCHIYA KATSUTOSHI
SUZUKI TSUNESHI

(54) **METHOD FOR PURIFYING**
MONOACYLPHENYLENEDIAMINE DERIVATIVE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a high-purity monoacylphenylenediamine derivative.

SOLUTION: This method for purifying the

monoacylphenylenediamine derivative comprises mixing and stirring the monoacylphenylenediamine derivative obtained through a production process is mixed and stirred in an acidic aqueous solution by using active carbon and thereby removing a diacyl derivative.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開2001-131130(P2001-131130
A)

(43)【公開日】

平成13年5月15日(2001. 5. 15)

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication 2001- 131130 (P20
01- 131130A)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

Heisei 13*May 15* (2001.5.15)

Public Availability

(43)【公開日】

平成13年5月15日(2001. 5. 15)

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

Heisei 13*May 15* (2001.5.15)

Technical

(54)【発明の名称】

モノアシルフェニレンジアミン誘導体の精製法

(54) [Title of Invention]

purification method of mono acyl phenylenediamine deriv
ative

(51)【国際特許分類第7版】

C07C231/24

235/50

237/34

269/08

271/22

C07D213/30

// C07B 63/00

【FI】

C07C231/24

235/50

237/34

269/08

271/22

C07D213/30

C07B 63/00 F

【請求項の数】

2

(51) [International Patent Classification, 7th Edition]

C07C231/24

235/50

237/34

269/08

271/22

C07D213/30

//C07B63/00

[FI]

C07C231/24

235/50

237/34

269/08

271/22

C07D213/30

C07B63/00F

[Number of Claims]

2

【出願形態】

OL

【全頁数】

7

【テーマコード(参考)】

4C0554H006

【Fターム(参考)】

4C055 AA01 BA01 CA02 CA06 CA16 CA17
CB17 DA01 FA01 FA32 FA37 4H006 AA02
AD17 BJ50 BP60 BU46 BV74 RA04

Filing

【審査請求】

未請求

(21)【出願番号】

特願平11-317580

(22)【出願日】

平成11年11月9日(1999. 11. 9)

Parties

Applicants

(71)【出願人】

【識別番号】

000005887

【氏名又は名称】

三井化学株式会社

【住所又は居所】

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

Inventors

(72)【発明者】

【氏名】

石橋 大樹

【住所又は居所】

福岡県大牟田市浅牟田町30番地 三井化学特
許株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

安藤 知行

[Form of Application]

OL

[Number of Pages in Document]

7

[Theme Code (For Reference)]

4C0554H006

[F Term (For Reference)]

4C055AA01BA 01CA02CA06CA16CA17CB17DA01FA01
FA32FA374H006AA02AD17BJ50BP60BU46BV 74RA04

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 11- 317580

(22) [Application Date]

1999 November 9* (1999.11.9)

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000005887

[Name]

Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037)

[Address]

Tokyo Chiyoda-ku Kasumigaseki 3-Chome 2-5

(72) [Inventor]

[Name]

Ishibashi **

[Address]

Fukuoka Prefecture Oomuta City Asamutamachi 30 Mitsui
Chemicals Inc. (DB 69-056-7037) patent KK *

(72) [Inventor]

[Name]

Ando Tomoyuki

【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

土屋 克敏

【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

鈴木 常司

【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

Agents

(74)【代理人】

【識別番号】

100075247

【弁理士】

【氏名又は名称】

最上 正太郎

Abstract

(57)【要約】

【課題】

高純度のモノアシルフェニレンジアミン誘導体を提供する。

【解決手段】

製造工程を通して得られるモノアシルフェニレンジアミン誘導体を酸性水溶液中、活性炭を用い混合、攪拌することにより効率的にジアシル誘導体を除去し、モノアシルフェニレンジアミン誘導体を精製する方法。

Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

製造工程を通して得られる一般式(1)[化 1]

[Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1144address Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037) *

(72) [Inventor]

[Name]

Tsuchiya Katsutoshi

[Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1144address Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037) *

(72) [Inventor]

[Name]

Suzuki **

[Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1144address Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037) *

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Identification Number]

100075247

[Patent Attorney]

[Name]

topmost Shotaro

(57) [Abstract]

[Problems to be Solved by the Invention]

mono acyl phenylenediamine derivative of high purity is offered.

[Means to Solve the Problems]

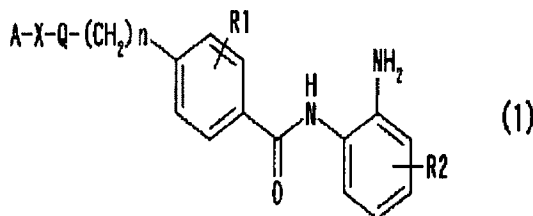
method . which removes diacyl derivative in efficient by mixing and agitates mono acyl phenylenediamine derivative which is acquired through production step in acidic water solution , making use of activated carbon refines mono acyl phenylenediamine derivative

[Claim (s)]

[Claim 1]

General Formula which is acquired through production step (1) [Chemical Formula 1]

【化 1】

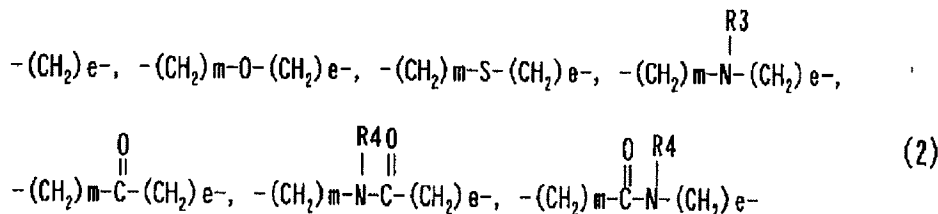


[式中 R1 および R2 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基または炭素数 1~4 のアルコシカルボニル基を表し、ベンゼン環上の任意の位置に置換することができる。A は置換されていてもよいフェニル基または複素環(置換基として、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、炭素数 1~4 のアルコシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を 0~4 個有する。)を表す。X は直接結合または一般式(2)[化 2]]

[Chemical Formula 1]

[R1 and R2 in Formula becoming independent respectively, perfluoroalkyl group basis of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of hydrogen atom, halogen atom, carbon number 1~4, displays perfluoroalkyl group oxy group of carbon number 1~4, or alkoxy carbonyl amino acid basis of the carbon number 1~4 can substitute in desired position on benzene ring. A displays optionally substitutable phenyl group or heterocyclic group ring (As substituent, perfluoroalkyl group basis of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of halogen atom, nitro group, cyano group, carbon number 1~4 and alkoxy carbonyl amino acid basis of perfluoroalkyl group oxy group, carbon number 1~4 of carbon number 1~4, 0 - 4 it possesses group which is chosen from group which consists of phenyl group, heterocycle.). As for X direct bond or General Formula (2) [Chemical Formula 2]

【化 2】

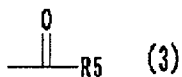


[Chemical Formula 2]

{式中、e は 1~4 の整数を表す。m は 0~4 の整数を表す。R3 は水素原子、置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基または一般式(3)[化 3]}

{In Formula, e displays integer 1 - 4. m displays integer 0 - 4. As for R3 alkyl group or general formula of hydrogen atom, optionally substitutable carbon number 1~4 (3) [Chemical Formula 3]}

【化 3】



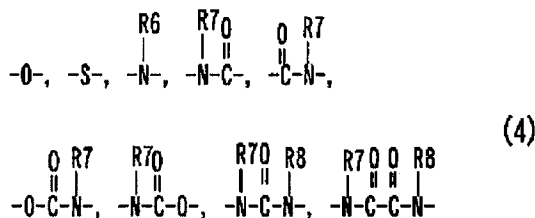
[Chemical Formula 3]

(式中、R5 は置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、フェニル基または複素環を表す)で表されるアシル基を表す。

R4 は水素原子または置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基を表す}で示される構造のいずれかを表す。

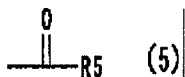
Q は式(4)[化 4]

【化 4】



{式中、R6 は水素原子、置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基または式(5)[化 5]}

【化 5】



(式中、R5 は前記と同義。)で表されるアシル基を表す。

R7 および R8 はそれぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基を表す。

}で示される構造のいずれかを表す。

n は 0~4 の整数を表す。

]で表されるモノアシルフェニレンジアミン誘導体を主成分とする反応生成物を、酸性水溶液中、活性炭を用い混合、攪拌することと特徴とする式(1)で表されるモノアシルフェニレンジアミン誘導体の精製方法。

【請求項 2】

製造工程を通して得られるモノアシルフェニレンジアミン誘導体が式(6)[化 6]

【化 6】

acyl group which is displayed with (In Formula, R5 perfluoroalkyl group basis of alkyl group, carbon number 1~4 of optionally substitutable carbon number 1~4, displays phenyl group or heterocyclic group ring.) is displayed.

R4 displays alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1~4 } with displays any of structure which is shown.

As for Q Formula (4) [Chemical Formula 4]

[Chemical Formula 4]

{In Formula, as for R6 alkyl group or Formula of hydrogen atom, optionally substitutable carbon number 1~4 (5) [Chemical Formula 5]}

[Chemical Formula 5]

acyl group which is displayed with (In Formula, as for R5 description above and synonymy.) is displayed.

R7 and R8 becoming independent respectively, display the alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1~4.

} With any of structure which is shown is displayed.

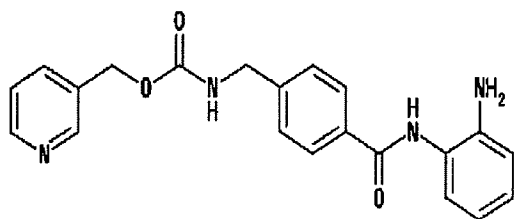
n displays integer 0 - 4.

purification method . of mono acyl phenylenediamine derivative which is displayed with Formula (1) which designates that it mixes and agitates] with reaction product which designates mono acyl phenylenediamine derivative which is displayed as main component, in acidic water solution, making use of activated carbon as feature

[Claim 2]

mono acyl phenylenediamine derivative which is acquired through production step Formula (6) [Chemical Formula 6]

[Chemical Formula 6]



(6)

で表される請求項 1 記載の精製方法。

So purification method . which is stated in Claim 1 which is displayed

Specification

【発明の詳細な説明】

[Description of the Invention]

【0001】

【0001】

【発明の属する技術分野】

[Technological Field of Invention]

本発明は医薬品として有用な一般式(1)[化 7]

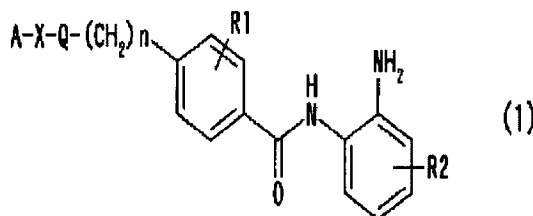
As for this invention as drug useful General Formula (1)
[Chemical Formula 7]

【0002】

【0002】

【化 7】

[Chemical Formula 7]



(1)

【0003】

【0003】

(式中、A、X、Q、n、R1、R2 は前記と同義)で表されるモノアシルフェニレンジアミン誘導体を精製する方法に関する。

It regards method which refines mono acyl phenylenediamine derivative which is displayed with(In Formula, as for A, X, Q, n, R1, R2 description above and synonymy).

【0004】

【0004】

【従来の技術】

[Prior Art]

癌の治療に対する制ガン剤の研究開発は活発に行われているが、多くの場合、癌の増殖を完全に抑制し、癌患者の生存を長期にわたり維持させるには必ずしも満足のできる効果は得られていない。

research and development of anticancer agent for treatment of cancer is done actively, but in many cases, you cannot control multiplication of cancer completely, you maintain survival of cancer patient over long period , the effect which always can achieve satisfaction is not acquired.

このような事情において、近年、特開平 10-152462 号公報に記載されているような新しい作用機構を持つ新規モノアシルフェニレンジアミン誘導体が見いだされている。

Recently, in situation a this way, novel mono acyl phenylenediamine derivative which has new kind of action mechanism which is stated in Japan Unexamined Patent Publication Hei 10-152462 disclosure is discovered.

これらのモノアシルフェニレンジアミン誘導体の最も簡便な製造方法は、安息香酸誘導体と、フェニレンジアミン誘導体とを反応させる方法であ

Simplest manufacturing method of these mono acyl phenylenediamine derivative , benzoic acid derivative and phe

る。

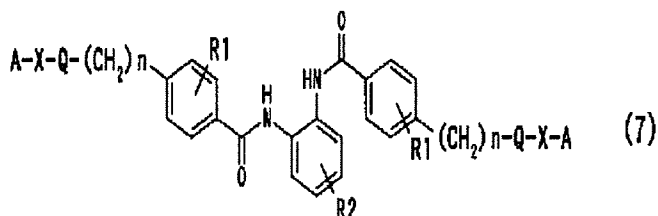
[0005]

【発明が解決しようとする課題】

しかし、1,2-フェニレンジアミン誘導体は、2 つの反応性のアミノ基を有するために、安息香酸誘導体と縮合させる反応条件では非常に除去が困難な一般式(7)[化 8]

[0006]

[化 8]

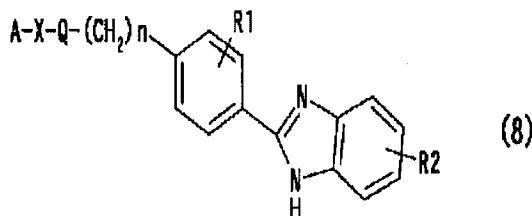


[0007]

(式中、A、X、Q、n、R1、R2 は前記と同義)で表されるジアシル化 1,2-フェニレンジアミン誘導体や一般式(8)[化 9]

[0008]

[化 9]



[0009]

(式中、A、X、Q、n、R1、R2 は前記と同義)で表されるベンズイミダゾール誘導体などが多く副生してしまい、一般的な精製法である再結晶、有機溶媒中での活性炭を用いた精製では特開平 10-152462 号公報に記載されている様な医薬、農薬、動物薬などに重要な構造であるモノアシル化された 1,2-フェニレンジアミン誘導体を高い純度で得ることが出来なかった。

[0010]

nylenediamine derivative is the method which reacts.

[0005]

[Problems to be Solved by the Invention]

But, as for 1 and 2 -phenylenediamine derivative, in order to possess amino group of 2 reactivity, benzoic acid derivative with reaction condition which is condensed general formula whose removal is difficult in unusual (7)

[Chemical Formula 8]

[0006]

[Chemical Formula 8]

[0007]

diacyl Chemical Formula 1, 2- phenylenediamine derivative and General Formula which are displayed with (In Formula, as for A, X, Q, n, R1, R2 description above and synonymy) (8) [Chemical Formula 9]

[0008]

[Chemical Formula 9]

[0009]

benzimidazole derivative etc which is displayed with (In Formula, as for A, X, Q, n, R1, R2 description above and synonymy) does to be many the by-production, in refining which uses activated carbon in recrystallization, organic solvent which is a general purification method, mono acylation which is an important structure in kind of pharmaceutical, pesticide, veterinary drug etc which is stated in Japan Unexamined Patent Publication Hei 10-152462 disclosure 1 and 2 -phenylenediamine derivative where it is done could not be acquired with high purity.

[0010]

【課題を解決するための手段】

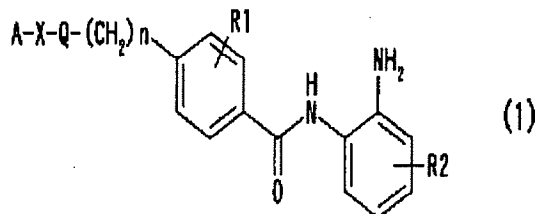
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討し、製造工程を通して得られる一般式(1)で表されるモノアシルフェニレンジアミン誘導体を精製する際、酸性水溶液中、活性炭を用い混合、攪拌することにより副生物を除去し、一般式(1)で表されるモノアシルフェニレンジアミン誘導体を高純度に精製し得る事を見だし本発明を完成するに至った。

【0011】

すなわち、本発明は[1]製造工程を通して得られる一般式(1)[化 10]

【0012】

【化 10】

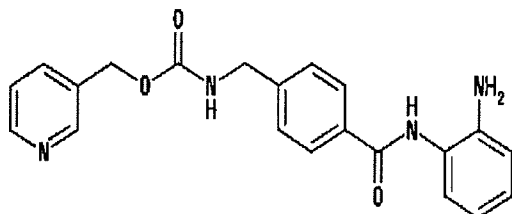


【0013】

(式中、A、X、Q、n、R1、R2 は前記と同義)で表されるモノアシルフェニレンジアミン誘導体を主成分とする反応生成物を、酸性水溶液中、活性炭を用い混合、攪拌する事を特徴とする一般式(1)の精製方法であり、また、[2]製造工程を通して得られるモノアシルフェニレンジアミン誘導体が式(6)[化 11]

【0014】

【化 11】



【0015】

[Means to Solve the Problems]

diligent investigation it designated these inventors , as in order to solve theabove-mentioned problem , when refining mono acyl phenylenediamine derivative which is displayed with General Formula (1) which is acquired through production step , it removed by-product by mixing and agitates in acidic water solution , making use of activated carbon itdiscovered fact that it can refine mono acyl phenylenediamine derivative which is displayedwith General Formula (1) in high purity this invention reached to completion.

【0011】

As for namely, this invention General Formula which is acquired through [1] production step (1)[Chemical Formula 10]

【0012】

[Chemical Formula 10]

【0013】

With purification method of General Formula (1) which designates that it mixes andagitates reaction product which designates mono acyl phenylenediamine derivative which is displayed with(In Formula, as for A, X, Q, n, R1, R2 description above and synonymy) as main component , in acidic water solution , making use of activated carbon as feature,in addition, mono acyl phenylenediamine derivative which is acquired through [2] production step the Formula (6) [Chemical Formula 11]

【0014】

[Chemical Formula 11]

【0015】

で表されるモノアシルフェニレンジアミン誘導体である[1]記載の精製方法である。

【0016】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明で言う炭素数 1~4 とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。

すなわち、例えばジアルキル置換の場合は、炭素数 2~8 を意味する。

【0017】

複素環とは、窒素原子または酸素原子または硫黄原子を 1~4 個を含む 5 員環または 6 員環からなる単環式複素環または 2 環式縮合複素環で、例えば単環式複素環としてはピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、モルホリン、チオモルホリンなどを、2 環式縮合複素環としてはキノリン、イソキノリン、ナフチリジン、フロピリジン、チエノピリジン、ピロロピリジン、オキサゾロピリジン、イミダゾロピリジン、チアゾロピリジンなどの縮合ピリジン環、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾールなどを挙げる事ができる。

【0018】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げる事ができる。

【0019】

炭素数 1~4 のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げる事ができる。

【0020】

炭素数 1~4 のアルコキシ基とは、例えばメキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを挙げる事ができる。

【0021】

炭素数 1~4 のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基を挙げる事ができる。

So it is a purification method which is stated in [1] which is a mono acyl phenylenediamine derivative which is displayed.

[0016]

[Embodiment of the Invention]

Below, this invention is explained in detail.

carbon number 1~4 as it is called in this invention, carbon number per unit substituent is displayed.

In case of namely, for example dialkyl-substituted, carbon number 2~8 is meant.

[0017]

heterocycle, quinoline, isoquinoline, naphthyridine, furanopyridine, thienopyridine, pyrrolo pyridine, oxazopyridine, imidazolo pyridine, thiazolopyridine or other condensation pyridine ring, benzofuran, benzothiophene, benzimidazole etc can be listed with the pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, thiophene, furan, pyrrole, pyrazole, isoxazole, isothiazole, imidazole, oxazole, thiazole, piperidine, piperazine, pyrrolidine, quinclidine, tetrahydrofuran, morpholine, thiomorpholine etc, as 2 rings type condensed heterocycle monocyclic heterocycle which consists of 5 -member ring or 6-member ring where 1 - 4 is included or with 2 rings type condensed heterocycle, nitrogen atom or oxygen atom child or sulfur atom as for example monocyclic heterocycle.

[0018]

halogen atom, fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom can be listed.

[0019]

alkyl group of carbon number 1~4, for example methyl group, ethyl group, n-propyl group, isopropyl group, n-butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t-butyl group etc can be listed.

[0020]

alkoxy group of carbon number 1~4, for example methoxy group, ethoxy group, n-propoxy group, isopropoxy group, allyl oxy group, n-butoxy group, isobutoxy group, s-butoxy group, t-butoxy group etc can be listed.

[0021]

acyl group of carbon number 1~4, for example acetyl group, propanoyl group, butanoyl group can be listed.

[0022]

炭素数 1~4 のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などを挙げることができる。

[0023]

炭素数 1~4 のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などを挙げることができる。

[0024]

炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

[0025]

炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。

[0026]

炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などを挙げることができる。

[0027]

置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などやこれに置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を 1~4 個有するものを挙げることができる。

フェニレンジアミン誘導体とは、1,2-フェニレンジアミン、4-クロロ-1,2-フェニレンジアミン、3-メチル-1,2-フェニレンジアミン、3-アセトアミノ-1,2-フェニレンジアミン、4-トリフロロメチル-1,2-フェニレンジアミン、2,3-ジアミノ-安息香酸メチル、2,3-ジアミノフェノールなどが挙げられる。

[0028]

本発明で用いるモノアシルフェニレンジアミン誘導体は、特開平 10-152462 号公報に記載されている方法に準拠し製造することができる。

すなわち、一般式(9)[化 12]

[0029]

[化 12]

[0022]

acyl amino group of carbon number 1~4, for example acetyl amino group, propanoyl amino group, butanoyl amino group etc can be listed.

[0023]

alkyl thio group of carbon number 1~4, methylthio group, ethyl thio group, propyl thio group etc can be listed.

[0024]

perfluoroalkyl group basis of carbon number 1~4, for example trifluoromethyl group, pentafluoroethyl basis etc can be listed.

[0025]

perfluoroalkyl group oxy group of carbon number 1~4, for example trifluoromethoxy basis and penta fluoro ethoxy group etc can be listed.

[0026]

alkoxycarbonyl amino acid basis of carbon number 1~4, for example methoxycarbonyl group, ethoxy carbonyl group etc can be listed.

[0027]

alkyl group of optionally substitutable carbon number 1~4, for example methyl group, ethyl group, n-propyl group, isopropyl group, n-butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t-butyl group etc and in this those which 1-4 possess group which is chosen can be listed from group which consists of halogen atom, hydroxy group, amino group, nitro group, cyano group, phenyl group, heterocycle as substituent.

phenylenediamine derivative, you can list 1 and 2-phenylenediamine, 4-chloro-1,2-phenylenediamine, 3-methyl-1,2-phenylenediamine, 3-aceto amino-1,2-phenylenediamine, 4-trifluoromethyl-1,2-phenylenediamine, 2,3-diamino-methyl benzoate, 2,3-diamino phenol etc.

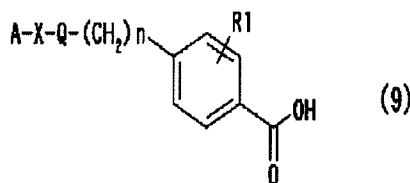
[0028]

mono acyl phenylenediamine derivative which is used with this invention can conform to method which is stated in Japan Unexamined Patent Publication Hei 10-152462 disclosure and can produce.

namely, general formula (9) [Chemical Formula 1 2]

[0029]

[Chemical Formula 12]

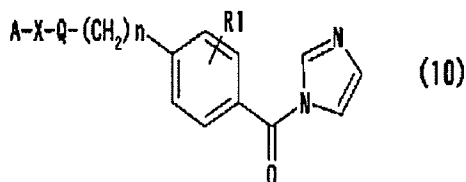


【0030】

(式中、A、X、Q、n、R1 は前記と同義)で表される安息香酸誘導体を、N,N'-カルボニルジイミダゾールを用いた方法により、式(10)[化 13]

【0031】

【化 13】



【0032】

(式中、A、X、Q、n、R1 は前記と同義)で表されるイミダゾール誘導体に導く事が出来る。

使用する N,N'-カルボニルジイミダゾール量は安息香酸誘導体に対し 1~3 当量用いれば良い。

反応溶媒は、反応に影響を与えない限り特に限定はしないが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグリム等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素類、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、これらは、単独または混合して用いることが出来る。

反応温度としては通常-10 deg C~溶媒の沸点の範囲であり、反応時間は 10 分~24 時間の範囲で反応すれば十分である。

このようにして得られたイミダゾール誘導体は、酸触媒存在下で、一般式(11)[化 14]

【0033】

【化 14】

【0030】

benzoic acid derivative which is displayed with (In Formula, as for A, X, Q, n, R1 description above and synonymy), with method which uses N, N'-carbonyl diimidazole, Formula (10) [Chemical Formula 13]

【0031】

[Chemical Formula 13]

【0032】

It is possible to lead to imidazole derivative which is displayed with (In Formula, as for A, X, Q, n, R1 description above and synonymy).

1 - 3 equivalent it uses N, N'-carbonyl diimidazole quantity which you use vis-a-vis the benzoic acid derivative it is good.

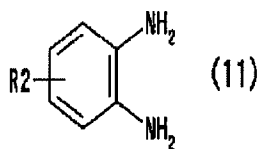
If reaction solvent does not produce effect on reaction, it does not limit especially, but you can list tetrahydrofuran, dioxane, diglyme or other ethers, ethylacetate or other esters, methylene chloride, chloroform or other halogenated hydrocarbons, benzene, toluene, hexane or other hydrocarbons, dimethylacetamide, dimethylimidazolidinone, dimethyl sulfoxide etc, as for these, alone or mixing, it is possible to use.

As reaction temperature usually - in range of boiling point of 10 deg C~solvent, reaction time if it reacts in range of 10 min ~24 hours, is fully.

this requiring, as for imidazole derivative which it acquires, under acid catalyst existing, General Formula (11) [Chemical Formula 14]

【0033】

[Chemical Formula 14]



【0034】

(式中、R2は前記と同義)で表されるフェニレンジアミン誘導体と反応する事により、一般式(1)で示されるモノアシルフェニレンジアミン誘導体を得ることが出来る。

ここで用いられる酸触媒とは塩酸、硫酸、硝酸、燐酸等の無機酸類、メタンスルホン酸、トシル酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、等の有機酸、塩化アルミニウム等のルイス酸が挙げられる。

反応溶媒は、反応に影響を与えない限り特に限定はしないが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグリム等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、ヘキサン等の炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、水、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、これらは単独または混合して用いることが出来る。

反応温度としては通常-10 deg C~溶媒の沸点の範囲であり、反応時間は 10 分~24 時間の範囲で反応すれば十分である。

【0035】

このようにして得られたモノアシルフェニレンジアミン誘導体を酸性水溶液中、活性炭により懸濁、攪拌することでモノアシルフェニレンジアミン誘導体の精製を行うことが出来る。

【0036】

ここで挙げられる酸性水溶液とは、水と塩酸、硫酸、硝酸、燐酸等の無機酸類、酢酸、トシル酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸類との任意の割合の混合物を言う。

用いる水溶液の濃度は 0.1~50wt%の範囲で行えば良い。

酸の使用量はモノアシルフェニレンジアミン誘導体に対し 1~5 当量の範囲で用いれば良い。

モノアシルフェニレンジアミン誘導体の濃度は 0.

【0034】

mono acyl phenylenediamine derivative which is shown with General Formula (1) by reacting with phenylenediamine derivative which is displayed with (In Formula, as for R2 description above and synonymy), can be acquired.

acid catalyst which is used here you can list hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid or other inorganic acid, methane sulfonic acid, tosyl acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, or other organic acid, aluminum chloride or other Lewis acid.

If reaction solvent does not produce effect on reaction, it does not limit especially, but you can list tetrahydrofuran, dioxane, diglyme or other ethers, ethylacetate or other esters, methylene chloride, chloroform or other halogenated hydrocarbons, benzene, toluene, hexane or other hydrocarbons, methanol, ethanol, isopropanol or other alcohols, water and dimethylacetamide, dimethylimidazolidinone, dimethyl sulfoxide etc, as for these alone or mixing, it is possible to use.

As reaction temperature usually - in range of boiling point of 10 deg C~solvent, reaction time if it reacts in range of 10 min ~24 hours, is fully.

【0035】

this requiring, it is possible to refine mono acyl phenylenediamine derivative by fact that suspension, it agitates mono acyl phenylenediamine derivative which it acquires in the acidic water solution, due to activated carbon.

【0036】

acidic water solution which is listed here is mixture of ratio of option of water and hydrochloric acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid or other inorganic acid, acetic acid, tosyl acid, methane sulfonic acid, camphor sulfonic acid or other organic acids.

concentration of aqueous solution which it uses it does in range of 0.1 - 50 wt%, is good.

It uses amount used of acid in range of 1 - 5 equivalent vis-a-vis the mono acyl phenylenediamine derivative, it is good.

concentration of mono acyl phenylenediamine derivative is

1~70wt%の範囲で行えば良い。

使用する活性炭の原料は木材、のこず、やし殻、パルプ廃液等の植物系、褐炭、レキ青炭、無煙炭などの石炭、石油重質油あるいはそれらを熱分解した石炭、石油系ピッチ等の化石燃料系、フェノール樹脂、フラン樹脂、ポリ塩化ビニルビニリデン樹脂等の合成樹脂系等である。

【0037】

活性炭の肺活法は水蒸気、炭酸ガス、酸素、空気、塩素、二酸化硫黄、硫黄蒸気等を用いるガス肺活法、塩化亜鉛、燐酸、燐酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、塩化カルシウム、硫化カリウム、チオシアン酸カリウム、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム等を用いる薬剤肺活法を単独または任意に組合わせて肺活化して製造された粉末炭、粒状炭、繊維状活性炭等がある。

【0038】

代表的な活性炭としては、三井製薬工業株式会社製 PM-PA、PM-PW、PM-PW1、PM-WA、PM-KI、PM-YO、PM-KS、PM-MO、PM-AA、PM-PE、PM-CR、PM-WA、PM-SX、PM-FZ、PM-SAY、MM-CD、MM-CB、MM-CBS、F-400、F-300、CAL、CPG、BM-WA、BM-WD、BM-AL、BM-AH、BM-GA、BM-GCA、GM-GB、GM-GA、GM-GH、GM-AS、GM-AA 等、武田薬品工業株式会社製カルボラフィン、強力白鷺、精製白鷺、特製白鷺、白鷺A、白鷺M、白鷺C、白鷺P、白鷺E、粒状白鷺G、粒状白鷺S、粒状白鷺C、粒状白鷺WH、粒状白鷺W、粒状白鷺KL、粒状白鷺DC、球状活性炭X-7000、球状活性炭X-7100等、東洋カルゴン製BPL、PCB、IVP、HGR、CP-4、FCA、ADP、APC、CPG、CAL、SGL、CANECAL、F300、F400 等、二村化学工業株式会社製 S、FC、SA1000、K、K(A)、A、K1、M、AP、RC、B5、P、W、SGS、SGA、SG、SGP、CG48B、CG830B、CW830B、CW350B、CW612G、CW816G 等が挙げられる。

【0039】

使用する活性炭の量はモノアシルフェニレンジアミン誘導体の重量に対し、0.05~2 重量倍加えれば良い。

混合・攪拌する処理温度は通常-5 deg C~溶媒の沸点であり、好ましくは 0 deg C~30 deg C の範囲である。

t does in range of 0.1 - 70 wt% , is good.

starting material of activated carbon which you use wood , sawdust, coconut shell , pulp waste solution or other vegetable , lignite , [reki] blue charcoal, smokeless coke or other coal , petroleum heavy oil or those thermal decomposition is coal , petroleum type pitch or other fossil fuel system and the phenolic resin , furan resin , polyvinyl chloride vinylidene resin or other synthetic resin system etc which are done.

【0037】

TRANSLATION STALLEDactivated carbon water vapor , carbon dioxide gas , oxygen , air , chlorine , sulfur dioxide , sulfur vapor gas zinc chloride , phosphoric acid , sodium phosphate , potassium hydroxide , sodium hydroxide , potassium carbonate , sodium carbonate , calcium chloride , potassium sulfide , potassium thiocyanate , potassium sulfate , sodium sulfate chemical alone option powder granular charcoal , fibrous activated charcoal

【0038】

As representative activated carbon , Takeda Chemical Industries Ltd. such as Mitsui Pharmaceuticals Inc. make PM-PA, PM-PW, PM-PW1, PM-WA, PM-KI, PM-YO, PM-KS, PM-MO, PM-AA, PM-PE, PM-CR, PM-WA, PM-SX, PM-FZ, PM-SAY, MM-CD , MM-CB, MM-CBS , F-400, F-300, CAL, CPG, BM-WA, BM-WD, BM-AL, BM-AH, BM-GA, BM-GCA, GM-GB , GM-GA, GM-GH, GM-AS, GM-AA (DB 69-053-8228) make [karuborafin],, Nimura Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha make S, FC, SA1000, K, K such as Toyo Calgon make BPL, PCB , IVP, HGR, CP -4, FCA, ADP, APC , CPG, CAL, SGL, CANECAL, F300, F400 such as tenacity Shirasagi , refining Shirasagi , speciallymade Shirasagi , Shirasagi A, Shirasagi M, Shirasagi C , Shirasagi P, Shirasagi E, granular Shirasagi G, granular Shirasagi S, granular Shirasagi C , granular Shirasagi WH, granular Shirasagi W, granular Shirasagi KL, granular Shirasagi DC, spherical shape activated carbon X-7000, spherical shape activated carbon X-7100 (A), you can list A, K1, M, AP , RC, B5, P, W, SGS, SGA, SG, SGP, CG48B, CG830B, CW830B, CW350B, CW612G, CW816G etc.

【0039】

0.05 - 2 weight multiples it adds quantity of activated carbon which you use vis-a-vis weight of mono acyl phenylenediamine derivative , it is good.

treatment temperature which it mixes & agitates of usually - with boiling point 5 deg C~solvent , is range of preferably 0deg C~30deg C.

混合・攪拌する処理時間は 5 分~24 時間、好ましくは 30 分~5 時間である。

【0040】

かくして得られるモノアシルフェニレンジアミン誘導体の水溶液は通常の方法、すなわち塩基を加えることで高純度のモノアシルフェニレンジアミン誘導体を単離する事が出来る。

加えるアルカリとしては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、重曹等の無機塩基類または対応する水溶液、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類が挙げられ、加える温度は通常 0 deg C~100 deg C、好ましくは 0 deg C~70 deg C の範囲である。

【0041】

【実施例】

以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0042】

参考例 1

4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]安息香酸の合成

N,N'-カルボニルジイミダゾール 97.2g(0.6mol) の N,N-ジメチルホルムアミド(300ml)懸濁液に、0~10 deg C で 3-ピリジンメタノール 65.4g(0.6mol) の N,N-ジメチルホルムアミド(150ml)溶液を滴下した。

これを、別途用意した 4-アミノメチル安息香酸 75.5g(0.5mol) の 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(455ml)に滴下し、15~25 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物に飽和食塩水(1000ml)を装入し、さらに濃塩酸(142ml)を加え中和した。

5 deg C で 2 時間熟成後、析出した白色固体を濾集し、水、メタノールで洗浄後、乾燥して 4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]安息香酸 127.3g(収率 89%)を得た。

¹H NMR δ ppm (DMSO-d₆): 4.28 (2H, d, J=5.9Hz), 5.10 (2H, s), 7.3-7.5 (3H, m), 7.7-8.1 (4H, m), 8.5-8.7 (2H, m).

IR(KBr)cm⁻¹: 3043, 1718, 1568, 1434, 1266, 1108, 1037, 984, 756.

process time which it mixes & agitates 5 min ~24 hours, is preferably 30 amount- 5 hours .

[0040]

To isolate mono acyl phenylenediamine derivative of high purity by fact that conventional separation method , namely base is added it is possible aqueous solution of mono acyl phenylenediamine derivative which is acquired in this way.

temperature to which sodium hydroxide , potassium hydroxide , sodium hydrogen carbonate , sodium bicarbonate or other inorganic base or you can list aqueous solution , triethylamine , pyridine or other organic bases which corresponds as alkali in addition, add is range of usually 0 deg C~100deg C, preferably 0deg C~70deg C.

[0041]

[Working Example (s)]

Below this invention is explained in detail with Working Example , but this invention is not something which is limited in these.

[0042]

Reference Example 1

4 - Synthesis of [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzoic acid

In N, N- dimethylformamide (300 ml) suspension of N, N'-carbonyl diimidazole 97.2g (0.6 mol), 3 -pyridine methanol 65.4g N, N- dimethylformamide (150 ml) solution of (0.6 mol) was dripped with 0 - 10 deg C.

4 -aminomethyl benzoic acid 75.5g where this is prepared, separately it dripped to 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (455 ml) of (0.5 mol), 6 hours agitated with 15 - 25 deg C.

It loaded saturated saline (1000 ml) in reaction mixture , it neutralized furthermore including concentrated hydrochloric acid (142 ml).

2 hours maturity later, it filtered white solid which was precipitated with 5 deg C, after washing, dried with water and methanol 4- acquired [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzoic acid 127.3g (yield 89%).

¹Hnmr δ ppm (DMSO -d₆): 4.28 (2 H, d, J=5.9Hz), 5.10 (2 H, s), 7.3 - 7.5 (3 H, m), 7.7 - 8.1 (4 H, m), 8.5- 8.7 (2 H, m).

IR (KBr) cm⁻¹: 3043, 1718, 1568, 1434, 1266, 1108, 1037, 984, 756.

[0043]

参考例 2

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミドの合成

4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]安息香酸 3.0g(10mmol)のジメチルイミダゾリジノン(15.3g)懸濁液に N,N'-カルボニルジイミダゾール 2.04g(13mmol)を加え、15~25 deg C で 2 時間攪拌した。

次に、1,2-フェニレンジアミン 4.53g(42mmol)、メタンスルホン酸 2.52g(26mmol)のジメチルイミダゾリジノン(2.52g)混合溶液を加え、さらに 3 時間反応した。

反応終了後、反応液に水 86.6g を加え、0~10 deg C で 2 時間晶析後、濾過、水での洗浄を行い、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド 3.1g(収率 79%)を得た。

mp. 159-160 deg C.

¹H NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.28 (2 H, d, J=5.9Hz), 4.86 (2 H, s), 5.10 (2 H, s), 6.60 (1 H, t, J=7.3Hz), 6.78 (1 H, d, J=7Hz), 6.97 (1 H, t, J=7Hz), 7.17 (1 H, d, J=8Hz), 7.3-7.5 (3 H, m), 7.78 (1 H, d, J=8Hz), 7.93 (2 H, d, J=8Hz), 8.53 (1 H, d, J=3.7Hz), 8.59 (1 H, s), 9.61 (1 H, s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

[0044]

実施例 1

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミドの精製

参考例 2

で得られた N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド 3.1g(8.2mmol)の水(32.7g)の懸濁液に、35%塩酸 2.2g(21mmol)を加え溶解し、活性炭(三井製薬工業株式会社製 PM-SX)1.1gを加え、1~5 deg C で 2 時間攪拌する。

ついで、活性炭を濾過後、得られた水溶液を 5%苛性水溶液 17.9g(22mmol)に滴下し 40~50 deg C で晶析後、得られた結晶を濾過、洗浄、乾燥し N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド

[0043]

Reference Example 2

N- (2 -amino phenyl) - 4 - synthesis of [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide

4 - To dimethylimidazolidinone non (15.3 g) suspension of [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzoic acid 3.0g (10 mmol) 2 hours it agitated with 15 - 25 deg C including N, N' -carbonyl diimidazole 2.04g (13 mmol).

Next, furthermore 3 hours it reacted 1 and 2 -phenylene diamine 4.53g (42 mmol), including the dimethylimidazolidinone non (2.52 g) mixed solution of methane sulfonic acid 2.52g (26 mmol).

After reaction termination , in reaction mixture 2 hours crystallization later, it filtered with 0 - 10 deg C including water 86.6 g, it washed with water, the N- (2 -amino phenyl) - 4 - acquired [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 3.1g (yield 79%).

mp.159-160deg C.

¹H NMR (270 MHz , DMSO -d₆) δ ppm : 4.28 (2 H, d, J=5.9Hz), 4.86 (2 H, s), 5.10 (2 H, s), 6.60 (1 H, t, J=7.3Hz), 6.78 (1 H, d, J=7Hz), 6.97 (1 H, t, J=7Hz), 7.17 (1 H, d, J=8Hz), 7.3 - 7.5 (3 H, m), 7.78 (1 H, d, J=8Hz), 7.93 (2 H, d, J=8Hz), 8.53 (1 H, d, J=3.7Hz), 8.59 (1 H, s), 9.61 (1 H, s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3295, 1648, 1541, 1508, 1457, 1309, 1183, 742.

[0044]

Working Example 1

N- (2 -amino phenyl) - 4 - refining [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide

Reference Example 2

So N- which is acquired (2 -amino phenyl) - 4 - it melts in suspension of the water (32.7 g) of [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 3.1g (8.2 mmol), including 35% hydrochloric acid 2.2g (21 mmol), 2 hours it agitates with 1 - 5 deg C activated carbon (Mitsui Pharmaceuticals Inc. make PM-SX) including 1.1 g.

Next, activated carbon after filtering, it dripped aqueous solution which is acquired to 5% caustic aqueous solution 17.9g (22 mmol) and after crystallization , it filtered crystal which is acquired with 40 - 50 deg C, you washed, dried and N- (2 -amino phenyl) - 4 - acquired [N-

2.8g(収率 90%)を得た。

【0045】

比較例 1

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミドの精製

参考例 2

で得られた N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド 3.1g(8.2mmol)をエタノール 96g に懸濁し、加熱還流下、結晶を溶解する。

結晶溶解後、2 deg C まで冷却し 2 時間晶析した後、結晶を濾取、洗浄、乾燥し N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド 2.9g(収率 93%)を得た。

【0046】

比較例 2

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミドの精製

参考例 2

で得られた N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド 3.1g(8.2mmol)をメタノール 60g に懸濁し、比較例 1 と同様に処理し、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド 2.8g(収率 90%)を得た。

【0047】

比較例 3

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミドの精製

参考例 2

で得られた N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド 3.1g(8.2mmol)をアセトニトリル 124g に懸濁し、比較例 1 と同様に処理し、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド 2.9g(収率 93%)を得た。

【0048】

(pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 2.8g (yield 90%).

【0045】

Comparative Example 1

N- (2 -amino phenyl) - 4 - refining [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide

Reference Example 2

So N- which is acquired (2 -amino phenyl) - 4 - [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 3.1g (8.2 mmol) suspension is done in ethanol 96g, under heating and refluxing , crystal is melted.

After crystal melting , it cooled to 2 deg C and 2 hours crystallization after doing, it filtered crystal , you washed, dried and N- (2 -amino phenyl) - 4 - acquired [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 2.9g (yield 93%).

【0046】

Comparative Example 2

N- (2 -amino phenyl) - 4 - refining [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide

Reference Example 2

So N- which is acquired (2 -amino phenyl) - 4 - suspension it did [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 3.1g (8.2 mmol) in methanol 60g, treated in same way as Comparative Example 1, N- (2 -amino phenyl) - 4 - acquired [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 2.8g (yield 90%).

【0047】

Comparative Example 3

N- (2 -amino phenyl) - 4 - refining [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide

Reference Example 2

So N- which is acquired (2 -amino phenyl) - 4 - suspension it did [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 3.1g (8.2 mmol) in acetonitrile 124g, treated in same way as Comparative Example 1, N- (2 -amino phenyl) - 4 - acquired [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 2.9g (yield 93%).

【0048】

比較例 4

N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミドの精製

参考例 2

で得られた N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド 3.1g(8.2mmol)、活性炭(三井製薬工業株式会社製 PM-SX)1.1g をエタノール 96g に懸濁し、加熱還流下、1 時間攪拌する。

次いで、活性炭を濾過後、得られた反応液を 2 deg C まで冷却し 2 時間晶析した後、結晶を濾取、洗浄、乾燥し N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル]ベンズアミド 2.7g(収率 87%)を得た。

【0049】

(ジアシル誘導体の含有量の比較)高速液体クロマトグラフィーを用いて各々の反応物の分析を行い、溶出したジアシル誘導体ピークの面積百分率の比較を行った。

分析条件

HPLC:島津 LC-10A

移動相:アセトニトリル:水:NaH₂PO₄・2 水和物:Na₂HPO₄=1875ml:3125ml:4.88g:4.44g

Comparative Example 4

N- (2 -amino phenyl) - 4 - refining [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide

Reference Example 2

So N- which is acquired (2 -amino phenyl) - 4 - [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 3.1g (8.2 mmol), activated carbon (Mitsui Pharmaceuticals Inc. make PM-SX)suspension it does 1.1 g in ethanol 96g, under heating and refluxing , 1 hour agitate s.

Next, activated carbon after filtering, it cooled reaction mixture which is acquired to 2 deg C and 2 hours crystallization after doing, it filtered crystal , you washed, dried and N- (2 -amino phenyl) - 4 - acquired [N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl) aminomethyl] benzamide 2.7 g (yield 87%).

【0049】

You analyzed each reaction product making use of (Comparison of content of diacyl derivative) high performance liquid chromatography fee , you compared the surface area percent of diacyl derivative peak which is liquated.

analysis condition

HPLC :Shimadzu LC-10A

transfer phase :acetonitrile : water:NaH₂PO₄・2 水和物:Na₂HPO₄=1875ml :3125ml :4.88g:4.44g

流速: 1. 0ml /mi	n	
flow rate :1.0ml /mi	n	
カラム: YMC A-514カラム温度: 40°C検出UV: 254nm		
column : YMC A- 514column temperature :40* detection UV:254nm		
注入量: 3 μl		
injected amount :3;mu l		

1)に溶かしサンプルとする。

It melts in 1) and makes sample .

[モノアシル化フェニレンジアミン誘導体のピーク面積%]:[ジアシル誘導体のピーク面積%]

[peak area % of mono acylation phenylenediamine derivative]: [peak area % of diacyl derivative]

参考例 2

Reference Example 2

(使用原料) [98.57%]:[1.43%]

(used raw material) [98.57%]: [1.43%]

実施例 1

(参考例 2 の塩酸水溶液中、活性炭処理)[99.95%]:[0.05%]

比較例 1

(参考例 2 のエタノール再結晶) [98.4%]:[1.6%]

比較例 2

(参考例 2 のメタノール再結晶) [98.45%]:[1.55%]

比較例 3

(参考例 2 のアセトニトリル再結晶)[98.4%] : [1.6%]

比較例 4

(参考例 2 のエタノール中、活性炭処理)[98.9%]:[1.1%]

【0050】

【発明の効果】

本発明は上記の実施例、参考例、比較例からも明らかなように、モノアシルフェニレンジアミン誘導体を酸性水溶液中、活性炭で処理することにより効率的に精製する事が出来る。

Working Example 1

(In hydrochloric acid solution of Reference Example 2, activated charcoal treatment) [99.95%]: [0.05%]

Comparative Example 1

(ethanol recrystallization of Reference Example 2) [98.4%]: [1.6%]

Comparative Example 2

(methanol recrystallization of Reference Example 2) [98.45%]: [1.55%]

Comparative Example 3

(acetonitrile recrystallization of Reference Example 2) [98.4%]: [1.6%]

Comparative Example 4

(In ethanol of Reference Example 2, activated charcoal treatment) [98.9%]: [1.1%]

[0050]

[Effects of the Invention]

As been clear even from above-mentioned Working Example , Reference Example , Comparative Example , to refine in the efficient mono acyl phenylenediamine derivative in acidic water solution , by treating with activated carbon it is possible this invention.